

DISS. ETH Nr. 21917

MACRO-POROUS CHROMATOGRAPHY RESINS BY CONTROLLED AGGREGATION  
OF COLLOIDAL POLYMER PARTICLES

Abhandlung zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN der ETH ZÜRICH

(Dr. sc. ETH Zürich)

vorgelegt von

BASTIAN BRAND

MSc ETH in Chemie- und Bioingenieurwissenschaften

geboren am 20.06.1986

Deutscher Staatsangehöriger

angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. Massimo Morbidelli

Prof. Dr. Christophe Copéret

2014

## Summary

In this work the development of macro-porous chromatography materials using Reactive Gelation process is described. In this process, polymeric nanoparticles are aggregated and subsequently hardened to form highly porous materials that obey fractal mass scaling laws. Stationary phases in the form of monoliths and particles were prepared and modified to suit ion chromatography as well as large bio-molecule chromatography, two applications that require very different material properties. The monoliths exhibited excellent mass transport not affected by diffusion. This is especially important when dealing with large proteins. The particles, on the other hand, show clearly diffusion-limited mass transport at low flow velocities, but enter the so-called perfusive mass transport mode at high flow rates. In this mode, eluent flows convectively through the chromatographic particles, making them very similar to monoliths. These complex kinetics have been explored using a special chromatographic model that can account for flow through particles. A very strong perfusive behaviour was found and attributed to good interconnectivity of the pores, originating from the fractal structure of these materials. Encouraged by the good results obtained from ion chromatography, a way to increase productivity was developed. For this purpose, the aggregation mechanism was totally re-worked to be shear-induced instead of salt-induced and the process made continuous. This process was studied in detail and the produced material properties explored. Both non-chromatographic and chromatographic methods showed high similarity to the earlier prepared material. This last step makes the production of these interesting materials industrially feasible.

# Zusammenfassung

Diese Arbeit beschreibt die Herstellung von makroporösen Chromatographiematerialien mit Hilfe von Reactive Gelation. In diesem Prozess werden polymerische Nanopartikel aggregiert und anschliessend thermisch gehärtet, wodurch sie hochporöse Materialien formen, die fraktaler Massenskalierung gehorchen. Es wurden Stationärphasen in der Form von Monolithen und Partikeln erstellt und so modifiziert, dass sie für Ionenchromatographie oder der Chromatographie grosser Biomoleküle tauglich sind – zwei Anwendungen die, wie sich herausgestellt hat, sehr unterschiedliche Materialeigenschaften erfordern. Der hervorragende Massentransport in Monolithen wurde nicht durch Diffusion beeinflusst, was speziell wichtig in der Chromatographie grosser Eiweisse ist. Der Massentransport in Partikeln war bei niedrigen Flussraten klar diffusionskontrolliert, hat aber bei höheren Flussraten schnell zu perfusivem Massentransport gewechselt. In Perfusion fliesst Eluent konvektiv durch die Chromatographiepartikel und macht sie dadurch sehr ähnlich zu den oben beschriebenen Monolithen. Diese komplexen kinetischen Effekte wurden mit einem speziellen chromatographischen Modell, das Fluss durch Partikel berücksichtigt, untersucht. Es wurde sehr starkes perfusives Verhalten gefunden und durch die gute Verbundenheit der Poren erklärt, welche wiederum von der fraktalen Struktur der Partikel her rührt. Aufgrund der guten Resultate in den ionenchromatographischen Tests wurde eine Methode entwickelt um dieses Material mit höherer Produktivität herzustellen. Dazu wurde der Aggregationsmechanismus komplett überholt und auf kontinuierliche Produktion und Aggregation durch Scherkräfte anstatt Erhöhung des Salzgehaltes umgestellt. Dieser Prozess und das resultierende Material wurden im Detail mit chromatographischen und nicht-chromatographischen Methoden untersucht, wobei sehr ähnliche Materialeigenschaften festgestellt wurden. Dieser letzte Abschnitt hat die industrielle Herstellung dieser interessanten Materialien möglich gemacht.